

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



49

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :

B01J 13/02

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 98/13136

(43) Date de publication internationale:

2 avril 1998 (02.04.98)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01674

(22) Date de dépôt international: 24 septembre 1997 (24.09.97)

(30) Données relatives à la priorité:

96/11665

25 septembre 1996 (25.09.96)

FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE DE MICROENCAPSULATION [FR/FR]; 8, rue André Bocquel, F-49100 Angers (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BENOIT, Jean-Pierre [FR/FR]; 45, allée des Châtaigniers, F-49240 Avrille (FR). RICHARD, Joël [FR/FR]; La Modtais - Blou, F-49160 Longue (FR). THIES, Curt [US/US]; 305 Fawn Meadows, Ballwin, MO 6301 (US).

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING MICROCAPSULES OF ACTIVE SUBSTANCES COATED WITH A POLYMER AND NOVEL MICROCAPSULES IN PARTICULAR RESULTING FROM THE METHOD

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE MICROCAPSULES DE MATIERES ACTIVES ENROBEES PAR UN POLYMER ET NOUVELLES MICROCAPSULES NOTAMMENT OBTENUES SELON LE PROCEDE

(57) Abstract

The invention concerns a method for preparing microcapsules containing an active substance coated with a substantially polar polymer film, characterised in that it consists in the following steps: suspending an active substance insoluble in a substantially polar polymer solution in an organic solvent, said substantially polar polymer being insoluble in liquid or supercritical CO<sub>2</sub>, said organic solvent being soluble in liquid or supercritical CO<sub>2</sub>; contacting the suspension with liquid or supercritical CO<sub>2</sub> so as to extract the solvent from the polymer in a controlled manner and ensure the coacervation of the polymer, substantially extracting the solvent by means of supercritical CO<sub>2</sub> and draining off the CO<sub>2</sub>/solvent mixture; recuperating the microcapsules in the form of dry powder. The invention also concerns microcapsules containing an active substance coated with a substantially polar polymer selected among the group consisting of polysaccharides, cellulose derivatives, acrylic, methacrylic polymers or derivatives of esters of vinyl, polyesters, polyamides, polyanhydrides, polyorthoesters and polyphosphazenes, characterised in that the polymer film has low surface energy and is free from organic solvent and in that the microcapsules are obtainable by said method.

(57) Abrégé

L'invention concerne un procédé de préparation de microcapsules comprenant une substance active enrobée d'une couche de polymère sensiblement polaire, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes: mettre en suspension une substance active insoluble dans une solution de polymère sensiblement polaire dans un solvant organique, ledit polymère sensiblement polaire étant insoluble dans le CO<sub>2</sub> liquide ou à l'état supercritique, ledit solvant organique étant soluble dans le CO<sub>2</sub> liquide ou supercritique; mettre en contact la suspension avec du CO<sub>2</sub> liquide ou supercritique de façon à désolater de façon contrôlée le polymère et assurer la coacervation du polymère; extraire substantiellement le solvant au moyen de CO<sub>2</sub> à l'état supercritique et évacuer le mélange CO<sub>2</sub>/solvant; récupérer les microcapsules sous forme de poudre sèche. L'invention concerne également des microcapsules comprenant une substance active enrobée dans une couche de polymère sensiblement polaire choisi dans le groupe constitué par les polysaccharides, les dérivés cellulotiques, les polymères acryliques, méthacryliques ou dérivés des esters vinyliques, les polyesters, les polyamides, les polyanhydrides, les polyorthoesters et les polyphosphazènes, caractérisées en ce que la couche de polymère présente une faible énergie de surface et est exempte de solvant organique et en ce que les microcapsules sont susceptibles d'être obtenues par ledit procédé.

BEST AVAILABLE COPY

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viêt Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

PROCEDE DE PREPARATION DE MICROCAPSULES DE MATIERES  
ACTIVES ENROBEES PAR UN POLYMER ET NOUVELLES  
MICROCAPSULES NOTAMMENT OBTENUES SELON LE PROCEDE

L'invention concerne le domaine de la microencapsulation de substances actives. Elle est relative à un procédé de préparation de microcapsules du type comprenant une substance active enrobée d'une couche de polymère par la technique dite du fluide supercritique.

Elle concerne également de nouvelles microcapsules contenant notamment des substances pharmaceutiques, cosmétiques ou agro-alimentaires.

De très nombreux documents décrivent les principes et les méthodes de préparation de telles microcapsules, par exemple J.A. Bakan, Microencapsulation via Coacervation - Phase Separation, National Industrial Research Conference, Land O'lakes, WI, Juin 1966. D'autres publications sont citées dans l'article de J.P. Benoit et al., Microencapsulation Methods and Industrial Applications, Marcel Dekker, Inc. 1996, pages 35-72.

La taille des microcapsules obtenues est de l'ordre de 0,5 à 200  $\mu\text{m}$  (parfois davantage). Elles sont constituées d'un noyau de matière active revêtu d'un agent enrobant.

L'agent enrobant est choisi parmi un éventail de divers composés (hydrocolloïdes, polymères hydrophobes, cires, graisses ou agents entériques etc.) selon divers facteurs :

- les buts recherchés par la microencapsulation : par exemple, masquer le goût ou l'odeur du principe actif per os, diminuer la volatilité de certains liquides, augmenter la stabilité physico-chimique du principe actif, prévenir la coalescence des gouttelettes au sein d'une émulsion, modifier et améliorer la compression du principe actif, retarder ou prolonger l'action d'un médicament, avoir une forme galénique entérosoluble etc.

- le mode de libération désiré du principe actif (dissolution, diffusion...)

- la nature physico-chimique du noyau (dimension, compatibilité...),

- les méthodes de microencapsulation (fluidisation, turbine, dessiccation par nébulisation, polymérisation interfaciale, coacervation...).

La préparation des microcapsules est couramment mise en oeuvre par la méthode dite de coacervation que l'on rappelle sommairement ci-après:

Par modification chimique ou physico-chimique d'un milieu contenant une substance active en suspension dans une solution de polymère

dans un solvant, on provoque la coacervation (ou agrégation) du polymère.

Les gouttelettes de coacervat ainsi formées sont adsorbées à la surface des particules de matière active et forment un enrobage continu.

On soumet ensuite le milieu à une désolvatation complète et éventuellement une réticulation des chaînes polymériques, qui conduit à la production de microcapsules.

Toutes ces méthodes, citées ci-dessus, requièrent bien souvent des solvants organiques toxiques, polluants et d'un coût industriel relativement élevé.

C'est pourquoi, la Demanderesse s'est attachée depuis plusieurs années à rechercher des procédés alternatifs qui permettent de préparer des microcapsules sans l'aide de solvants organiques ou du moins sans solvants chlorés (dichlorométhane, chloroforme, etc.).

C'est ainsi que la demanderesse a récemment proposé par la demande de brevet EP-A-706 821 d'utiliser les propriétés du CO<sub>2</sub> à l'état supercritique (SC) comme solvant.

Le CO<sub>2</sub> est dit à l'état supercritique (CO<sub>2</sub> SC) si la température est supérieure à 31°C et sa pression supérieure à 73,8.10<sup>5</sup> Pa.

En effet, ce dernier garde à la fois les propriétés d'un gaz, telle sa grande diffusion, et acquiert celles d'un liquide, telle sa densité qui est de 0,7 kg/cm<sup>3</sup> au point supercritique. Le CO<sub>2</sub>, dans cet état, possède un pouvoir solvant notable. On le dit semblable à l'heptane.

Les avantages du CO<sub>2</sub> SC sont donc :

- un grand pouvoir solvant pour des conditions de température assez basses (30°C), ce qui n'est pas dénué d'intérêt dans le cas d'utilisation de principes actifs thermolabiles ;
- une grande variation de ce pouvoir solvant pour de faibles variations de pression,
- sa non toxicité,
- la séparation facile du mélange solvant-soluté par simple décompression ;
- son coût peu onéreux par rapport aux solvants organiques courants.

Le procédé selon la demande de brevet précitée implique la mise en suspension dans un autoclave d'une substance active non soluble dans le CO<sub>2</sub> supercritique, puis l'introduction dans l'autoclave de l'enrobant qui se trouve à l'état de soluté dans le CO<sub>2</sub> supercritique. La pression et/ou la

température sont ensuite modifiées de telle manière que la solubilité de l'enrobant dans le CO<sub>2</sub> diminue. L'affinité de l'enrobant pour la surface de la substance active s'accroît provoquant de ce fait l'adsorption de l'enrobant autour des particules de substance active. Une fois le dépôt accompli, l'autoclave est dépressurisé et les microcapsules récupérées. Ce procédé donne d'excellents résultats pour les agents enrobants qui présentent une bonne solubilité dans le CO<sub>2</sub>, c'est-à-dire pour les agents enrobants qui possèdent un caractère lipophile marqué et de faibles masses molaires comme les corps gras (cires, triglycérides d'alcools gras, acides gras) et bien d'autres composés.

Toutefois, dans le cas de polymères qui présentent un caractère sensiblement plus polaire que les corps gras et une masse molaire plus élevée (polymères acryliques, polymères vinyliques, polysaccharides) ce procédé est peu satisfaisant.

En effet, ces polymères ne sont pas solubles dans le CO<sub>2</sub> supercritique. Or, il s'agit d'une condition impérative pour être un agent enrobant selon le procédé décrit dans la demande de brevet EP-A-706 821. On a bien envisagé dans cette demande de brevet d'utiliser à faible taux (< 5 %) un agent entraînant comme les cétones, les alcools, les esters et les solvants chlorés en mélange avec le CO<sub>2</sub> dans le but d'augmenter la solubilité du polymère dans la phase supercritique. Toutefois, une telle variante conduirait néanmoins, dans bien des cas, à un taux de solubilisation faible du polymère à caractère sensiblement polaire et à une modification importante des conditions supercritiques, ou à une disparition de la phase supercritique remplacée par un système biphasique.

On cite par ailleurs, le document US 5 424 076 qui décrit un procédé basé sur une technique d'atomisation ou spray-drying en présence de fluide supercritique.

En premier lieu, bien que le document mentionne le fait que la substance active soit sous forme dispersée, tous les exemples sont relatifs à des solutions de ces matières actives. Par ailleurs, ce procédé conduit à l'obtention de microsphères et non pas de microcapsules. On rappelle la différence fondamentale entre les microsphères et les microparticules. Les microsphères sont des systèmes matriciels dans lesquels la matière active est dispersée de façon homogène. Les microcapsules sont constituées d'un noyau de matière active enrobé d'une couche de polymère.

Le document EP-A-542 314 est relatif à un procédé de préparation de particules de matière active sans enrobage de polymère par précipitation grâce à un fluide antisolvant à l'état supercritique.

L'objet de la présente invention est donc en premier lieu de  
5 proposer un nouveau procédé faisant appel à un fluide supercritique qui permet l'obtention de microcapsules dont l'agent enrobant est un polymère à caractère sensiblement polaire.

Un autre objet de la présente invention est de proposer de  
nouvelles microcapsules qui se distinguent notamment de celles qui ont été  
10 précédemment décrites par leur caractéristiques physiques et par l'absence de solvant résiduel dans la couche d'enrobage.

L'invention concerne donc en premier lieu un procédé de  
préparation de microcapsules comprenant une substance active enrobée  
d'une couche de polymère polaire, caractérisé en ce qu'il comprend les  
15 étapes suivantes :

- mettre en suspension une substance active dans une solution de polymère sensiblement polaire dans un solvant organique, la substance active étant insoluble dans ce solvant,

- ledit polymère sensiblement polaire étant insoluble dans le CO<sub>2</sub>  
20 liquide ou à l'état supercritique,

- ledit solvant organique étant soluble dans le CO<sub>2</sub> liquide ou supercritique,

- mettre en contact la suspension avec du CO<sub>2</sub> liquide ou supercritique de façon à désolvater de façon contrôlée le polymère  
25 sensiblement polaire et assurer la coacervation du polymère,

- extraire substantiellement le solvant au moyen de CO<sub>2</sub> à l'état supercritique et évacuer le mélange CO<sub>2</sub>/solvant, si nécessaire par plusieurs cycles d'introduction de CO<sub>2</sub> suivi de pompage,

- récupérer les microcapsules dans l'autoclave sous forme de  
30 poudre sèche.

Par l'expression "de façon contrôlée", on entend le fait que le système est toujours dans des conditions voisines de l'équilibre et ne subit pas de brusques variations de pression (détente).

On remarquera que ce procédé se différencie radicalement du  
procédé décrit dans la demande de brevet européen n° 706 821 dans la mesure  
35 où le polymère n'est à aucun moment en solution dans le fluide à l'état liquide ou supercritique.

Par ailleurs, ce procédé présente une simplification notable par rapport aux procédés classiques (émulsion-évaporation de solvant) du fait de l'élimination de la phase de séchage généralement longue et difficile (10 à 15 jours sous vide dynamique 10 Pa).

5

#### Le fluide supercritique

Bien que l'invention ait plus particulièrement pour objet un procédé faisant intervenir le CO<sub>2</sub> en tant que fluide, le procédé peut être étendu à d'autres fluides dont le comportement est connu pour être similaire au CO<sub>2</sub> comme ceux cités par J.P. Benoit et al (op-cit). Néanmoins, ce procédé sera plus particulièrement décrit dans le cas du CO<sub>2</sub>.

10

#### L'agent enrobant

Les polymères à caractère sensiblement polaire relatifs à l'invention seront plus particulièrement choisis parmi :

15

1) les polysaccharides et leurs dérivés tels que :

- l'amidon ou l'amidon modifié comme les carboxyméthylamidons, les polysaccharides résultant de la dépolymérisation par une méthode physique, chimique ou enzymatique de l'amidon ou ses dérivés,

20

- la cellulose ou la cellulose modifiée comme les carboxyméthylcelluloses, l'éthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylhydroxyéthylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose, les polysaccharides résultant de la dépolymérisation par une méthode physique, chimique ou enzymatique de la cellulose ou ses dérivés,

25

- les alginates extraits d'algues brunes,
- les carraghénanes de type lambda, iota ou kappa extraits d'algues rouges,
- les pectines extraites des citrons, des pommes ou des betteraves,
- les pectates qui résultent de la déméthylation des pectines,
- les guar, les guar modifiées tels que les carboxyméthylguars,
- les xanthanes,
- les chitosans,

30

35

2) Les polymères synthétiques du type acrylique ou méthacrylique comme les homopolymères ou les copolymères de l'acide acrylique ou méthacrylique, des esters de l'acide acrylique ou méthacrylique, le

polyacrylamide, les polycyanoacrylates et en général tous les polymères synthétiques bien connus dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique, les polymères et copolymères vinyliques dérivés des esters vinyliques (polyacétate de vinyle), les copolymères de l'éthylène et de l'acétate de vinyle.

Ces polymères ne sont pas solubles dans le fluide à l'état liquide ou supercritique, notamment le CO<sub>2</sub>.

On mentionnera tout particulièrement les polymères du type de ceux commercialisés sous la marque Eudragit® par la société RÖHM tels que les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques neutres issus de la déshydratation de dispersions aqueuses (Eudragit® NE 30D et NE 40D), les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques porteurs de groupements ammonium quaternaires (Eudragit® RL 100 et RS 100), les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques porteurs de fonctions amines (Eudragit® E 100) ou enfin les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques porteurs de groupements carboxyliques (Eudragit® L 100 et S 100).

3) Les polymères et copolymères biodégradables des acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques, notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques,

4) La poly ( $\epsilon$ -caprolactone) et ses dérivés, les poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate, poly(hydroxyvalérate) et les copolymères ( $\beta$ -hydroxybutyrate-hydroxyvalérate), le polyacide malique.

5) Les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène.

6) Les polycondensats tels que les polyamides et les polyesters (polyéthylène téréphtalate) et les polymères issus de polyaddition (polydiméthyl siloxane).

7) Les polyanhydrides, les polyorthoesters et les polyphosphazènes.

Ces polymères choisis pour être des agents enrobants efficaces présentent une masse molaire supérieure à 10<sup>3</sup> g/mole, de préférence supérieure à 2 x 10<sup>3</sup> g/mole et plus particulièrement comprise entre 2.10<sup>3</sup> et 2 x 10<sup>5</sup> g/mole.



La substance active

La substance active doit être insoluble dans le solvant organique. Parmi les nombreuses substances qui peuvent être enrobées, on peut citer à titre non limitatif :

- 5       \* Produits pharmaceutiques : - antalgiques (paracétamol notamment)  
          - antipyrétiques  
          - aspirine et dérivés  
          - antibiotiques  
10       - anti-inflammatoires  
          - anti-ulcéreux  
          - anti-hypertenseurs  
          - neuroleptiques  
          - anti-dépresseurs  
15       - oligonucléotides  
          - peptides  
          - protéines  
          \* Produits cosmétiques : - auto-bronzant, anti-UV  
          \* Produits agro-alimentaires : - vitamines

20       Ces substances actives se présentent sous la forme de poudre de faible granulométrie, typiquement de l'ordre de quelques micromètres, et plus généralement de environ 0,1  $\mu\text{m}$  à environ 800  $\mu\text{m}$ .

25       Une caractéristique remarquable du procédé selon l'invention est qu'il peut être mis en oeuvre à partir de particules de matières actives de géométrie très variée, comprenant aussi bien des formes très régulières ou au contraire très irrégulières. Le procédé peut être utilisé pour encapsuler des  
30       particules parfaitement sphériques, des cristaux ou microcristaux non sphériques mais présentant des formes très régulières, ou encore des particules de forme très irrégulière. Ce peuvent être par exemple des poudres obtenues par cristallisation, précipitation, pyrolyse, évaporation d'une  
35       solution, atomisation-séchage, mais aussi des poudres issues d'un broyage, d'une granulation, d'un procédé d'extrusion, ou de tout procédé mécanique de réduction de taille. Des particules solides poreuses peuvent également être encapsulées par ledit procédé. Dans ce cas, une des caractéristiques de l'enrobage réside dans son aptitude à épouser fidèlement la surface des  
particules jusque dans les pores et les crevasses de la surface, car la désolvatation du polymère et sa précipitation ou condensation à la surface des particules est bien contrôlée par la quantité et les conditions d'introduction (pression, température) du  $\text{CO}_2$ , la microcapsule finale est alors caractérisée

par l'absence de pores en surface susceptibles d'exposer la matière active au milieu extérieur.

#### Le solvant du polymère

5 Le choix du solvant ou mélange de solvants convenant dans le cadre du procédé selon l'invention est fonction de la nature du polymère à mettre en solution.

10 Dans le cas des polymères acryliques, on citera les cétones (cyclohexanones) les alcools (méthanol, éthanol, butanol, isopropanol, propylène glycol), les mélanges eau/alcool, acétone/alcool, le P. G.A. (acétate de polypropylène glycol), les esters (acétate d'éthyle).

15 Le solvant présente généralement un caractère polaire protique ou aprotique et n'est pas un agent entraîneur du polymère dans le CO<sub>2</sub>, i.e. il n'augmente pas de façon significative la solubilité du polymère dans le CO<sub>2</sub> supercritique.

#### Principe du procédé

20 Sur un plan pratique, le procédé est mis en oeuvre de préférence sous agitation dans un réacteur fermé notamment un autoclave. La mise en contact du CO<sub>2</sub> avec la suspension de principe actif contenant le polymère en solution est effectuée de façon contrôlée soit par introduction du CO<sub>2</sub> dans un réacteur fermé notamment un autoclave contenant déjà la suspension, soit par injection de la suspension dans un autoclave contenant le CO<sub>2</sub>.

25 On rappelle que ce contact intime entre le CO<sub>2</sub> et la suspension est assuré soit avec un CO<sub>2</sub> sous forme liquide/gaz (le liquide étant mélangé à la suspension et mouillant les particules de substance active), soit directement par du CO<sub>2</sub> à l'état supercritique.

30 Selon une variante, la suspension est mise en contact avec du CO<sub>2</sub> liquide, puis l'on augmente la pression et/ou la température de façon à faire passer le CO<sub>2</sub> à l'état supercritique pour extraire le solvant. De préférence, la température du CO<sub>2</sub> liquide est comprise entre 20 et 50°C et la pression entre 50 et 150.10<sup>5</sup> Pa. De préférence, la température du CO<sub>2</sub> supercritique est comprise entre 35 et 45°C et la pression entre 100 et 140.10<sup>5</sup> Pa.

Le poids de solvant du polymère introduit dans le réacteur fermé notamment l'autoclave représente au moins 3 % du poids de fluide, supercritique ou liquide, utilisé pour provoquer la désolvatation du polymère et préférentiellement entre 3,5 % et 25 % du poids du fluide.

5 Il se produit une séparation de phase avec coacervation (précipitation) du polymère autour des particules de substance active et passage du solvant dans la phase CO<sub>2</sub>.

10 L'invention concerne également de nouvelles microcapsules comprenant une substance active enrobée dans une couche de polymère sensiblement polaire, caractérisées en ce que la couche de polymère présente une faible énergie de surface et en ce que les microcapsules sont susceptibles d'être obtenues par le procédé selon l'invention.

15 Selon des caractéristiques supplémentaires, la couche de polymère épouse la surface de la particule de substance active jusque dans les porosités internes et les microcapsules présentent une surface exempte de pores exposant la particule de substance active au milieu extérieur.

20 Ces microcapsules sont en effet nouvelles en soi pour les deux raisons suivantes. En effet, en premier lieu, la couche d'enrobage présente une conformation différente à plusieurs titres. Elle est caractérisée par l'absence de pores en surface susceptibles d'exposer la matière active au milieu extérieur, et par l'absence substantielle de motifs polaires à la surface de la microcapsule. Pour cette raison, ces microcapsules diffèrent de celles obtenues par le procédé de coacervation classique tel qu'il a été décrit ci-dessus dans la description. L'origine de cette conformation différente est liée  
25 au fait que la désolvatation est effectuée de façon contrôlée grâce à l'apport d'une quantité de CO<sub>2</sub> appropriée, dans des conditions de pression et température bien choisies et que le CO<sub>2</sub> présente un caractère peu polaire, qui induit l'orientation vers la surface des particules des groupements du polymère les moins polaires.

30 Un autre aspect remarquable des microcapsules selon l'invention est que la couche d'enrobage est quasiment exempte de solvant. En tout cas, elle contient moins de 500 ppm de solvant et de préférence moins de 300 ppm de solvant.

Ces nouvelles microcapsules présentent par ailleurs, du fait de leur faible énergie de surface, un effet barrière plus important, qui de ce fait ralentit la dégradation de la couche d'enrobage et la diffusion de la substance active vers les milieux polaires tels que les fluides physiologiques, les formulations aqueuses, .... La dimension de ces microcapsules varie entre 10 nm et 1 mm, et préférentiellement entre 20 nm et 500  $\mu$ m.

Le taux de substance active est avantageusement compris entre 25 et 95 % (en poids), et préférentiellement entre 60 % et 90 % (en poids).

L'invention concerne également l'application de ces microcapsules à la réalisation de produits cosmétiques, pharmaceutiques ou agroalimentaires.

L'invention va maintenant être décrite par les exemples non limitatifs ci-après.

#### 15 Exemple 1

On solubilise 40 mg d'un copolymère acide méthacrylique, acrylate et méthacrylate d'alkyle commercialisé par la société Röhm sous la marque Eudragit L 100® dans 54 ml d'éthanol absolu. On met 200 mg d'hémoglobine bovine (HB) provenant de la Société Sigma, en suspension dans la solution ainsi obtenue et on place la suspension dans un autoclave de capacité 1,5 l.

Dans un premier temps, on monte en pression à 80.10<sup>5</sup> Pa en introduisant le CO<sub>2</sub> liquide tout en restant à température constante de 25°C. Le CO<sub>2</sub> se maintient donc à l'état liquide.

Le CO<sub>2</sub> liquide se mélange avec la suspension permettant de mouiller convenablement l'hémoglobine. Le CO<sub>2</sub> liquide assure la précipitation progressive du polymère. On fait passer le CO<sub>2</sub> à l'état supercritique en augmentant la pression jusqu'à 125.10<sup>5</sup> Pa et en montant conjointement la température à 40°C (ce qui correspond à une densité de CO<sub>2</sub> d'environ 0,72 kg/dm<sup>3</sup>), ce qui permet d'extraire l'éthanol. On maintient ces conditions pendant 15 minutes. On évacue le mélange CO<sub>2</sub>/éthanol, en décompressant jusqu'à 75.10<sup>5</sup> Pa (afin de rester en phase supercritique) dans le séparateur, au niveau duquel l'éthanol est récupéré et le CO<sub>2</sub> retourne dans un réservoir. 25 ml d'éthanol sont récupérés. On réitère plusieurs cycles

successifs d'introduction du CO<sub>2</sub> liquide, de passage à l'état supercritique et d'évacuation du mélange CO<sub>2</sub>/éthanol jusqu'à élimination complète de l'éthanol. La décompression se fait obligatoirement par la phase gazeuse afin de ne pas reconcentrer le polymère dans l'éthanol restant.

5 Après la phase de décompression, on peut ainsi répéter l'opération plusieurs fois en réintroduisant du CO<sub>2</sub> afin de retrouver une pression de 125.10<sup>5</sup> Pa et une température de 40°C.

Ensuite, on peut dépressuriser et relâcher le mélange CO<sub>2</sub>/solvant à l'extérieur puis introduire du CO<sub>2</sub> frais que l'on porte à l'état supercritique  
10 afin d'extraire complètement le solvant. La température dans ce cas est généralement comprise entre 35 et 45°C et la pression entre 100 et 140.10<sup>5</sup> Pa.

Selon une variante, on peut également directement mettre en contact la suspension avec du CO<sub>2</sub> supercritique dans les conditions indiquées ci-dessus.

15 230 mg de microcapsules de taille moyenne 200 à 300 µm et comportant 83,3 % en poids d'hémoglobine sont récupérées et il ne reste plus d'éthanol dans l'autoclave. Les microcapsules résistent à l'eau. En effet, on voit nettement, grâce à une observation microscopique, que l'hémoglobine enrobée ne se dissout pas dans une goutte d'eau, alors qu'un échantillon non  
20 enrobé donne rapidement une coloration rouge à la goutte d'eau.

#### Exemples 2-8 :

Plusieurs autres essais effectués dans les mêmes conditions, mais en faisant varier la quantité d'hémoglobine bovine (HB) et la quantité de  
25 solvant, ont donné les résultats suivants :

ex.	<u>eth(ml)</u>	<u>HB(mg)</u>	<u>HB/Eudr(mg)</u>	<u>HB/Eudr</u>
2	50	500	500/99,9	83,31/16,7
3	50	515	515/50,31	91,1/8,9
4	50	511,5	511,5/158	76,4/23,6
30 5	50	1012,5	1012,5/103	90,8/9,2
6	50	233,4	233,4/100	70/30
7	50	501	501/101	83,2/16,8
8	50	502	502/101	83,2/16,8

eth : éthanol

35 HB : hémoglobine bovine

Eudr : Eudragit L100®

Vérification de la qualité de l'enrobage

On compare la cinétique de dissolution de l'hémoglobine microencapsulée dans un tampon phosphate de pH = 7 durant une heure, à 37°C par rapport à de l'hémoglobine non encapsulée (échantillon témoin T). Dans un récipient muni d'un agitateur sur la tige duquel est attaché un sachet en papier contenant l'échantillon à tester, on effectue des prélèvements au cours du temps et l'on évalue la concentration de l'échantillon par la spectrophotométrie dans le visible (405 nm =  $\lambda_{\max}$  de l'hémoglobine). On remarque que l'Eudragit L-100 n'absorbe pas à cette longueur d'onde.

La cinétique de dissolution est comparée à celle obtenue pour de l'hémoglobine non traitée.

Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous après une heure de dissolution.

15	<u>Echantillon</u>	<u>concentration en HB (g/l)</u>
	Témoin T (taux de charge 100 %)	0,1763
	2	0,0343
	3	0,019
	4	0,0414
20	5	0,0048
	6	0,0009
	7	0,0286
	8	0,0323

On constate donc un fort retard à la libération du fait de l'enrobage.

Ces mesures de cinétique sont représentées sur la figure annexée (concentration d'hémoglobine/temps). Un retard à la dissolution est observé de manière nette.

Exemple 9

On solubilise 4 g d'homopolymère d'acide L lactique (PLA) Résomer® L 206 (commercialisé par BOEHRINGER-INGELHEIM) dans 130 ml de dichlorométhane. On met 8 g de poudre d'albumine de sérum bovin (BSA) (commercialisée par la société SIGMA) en suspension dans la solution ainsi obtenue.

On monte en pression à 80.105 Pa en introduisant le CO<sub>2</sub> liquide, la température étant maintenue à 25°C. Le CO<sub>2</sub> est ainsi maintenu l'état liquide.

Le CO<sub>2</sub> liquide se mélange à la suspension et provoque la précipitation progressive du polymère. On fait passer le CO<sub>2</sub> à l'état supercritique en augmentant la pression à 90.105 Pa et en montant conjointement la température à 40°C, ce qui permet d'extraire le dichlorométhane.

On maintient ces conditions pendant 30 min. On évacue le mélange CO<sub>2</sub>/dichlorométhane vers le séparateur au niveau duquel le dichlorométhane est récupéré, et le CO<sub>2</sub> recyclé retourne dans le réservoir. On réitère plusieurs cycles successifs d'introduction du CO<sub>2</sub>, de passage à l'état supercritique et d'évacuation du mélange CO<sub>2</sub>/dichlorométhane jusqu'à élimination complète du dichlorométhane.

On récupère dans l'autoclave 11,2 g de microcapsules sous forme de poudre sèche d'une taille moyenne de 50 µm environ. Un dosage du dichlorométhane par chromatographie en phase gaz effectué après hydrolyse basique (Na OH 1N) en présence de chlorure d'isopropyle comme étalon interne montre que le taux de dichlorométhane résiduel dans les microcapsules est inférieur ou égal à 300 ppm (par rapport au polymère).

Par ressolubilisation des microcapsules obtenues dans le dichlorométhane, on détermine le taux de BSA contenue dans ces capsules : ce taux est trouvé de 68 % (en poids, par rapport au poids total de microcapsules).

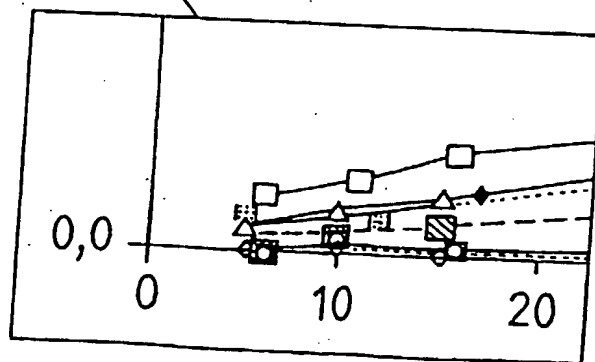
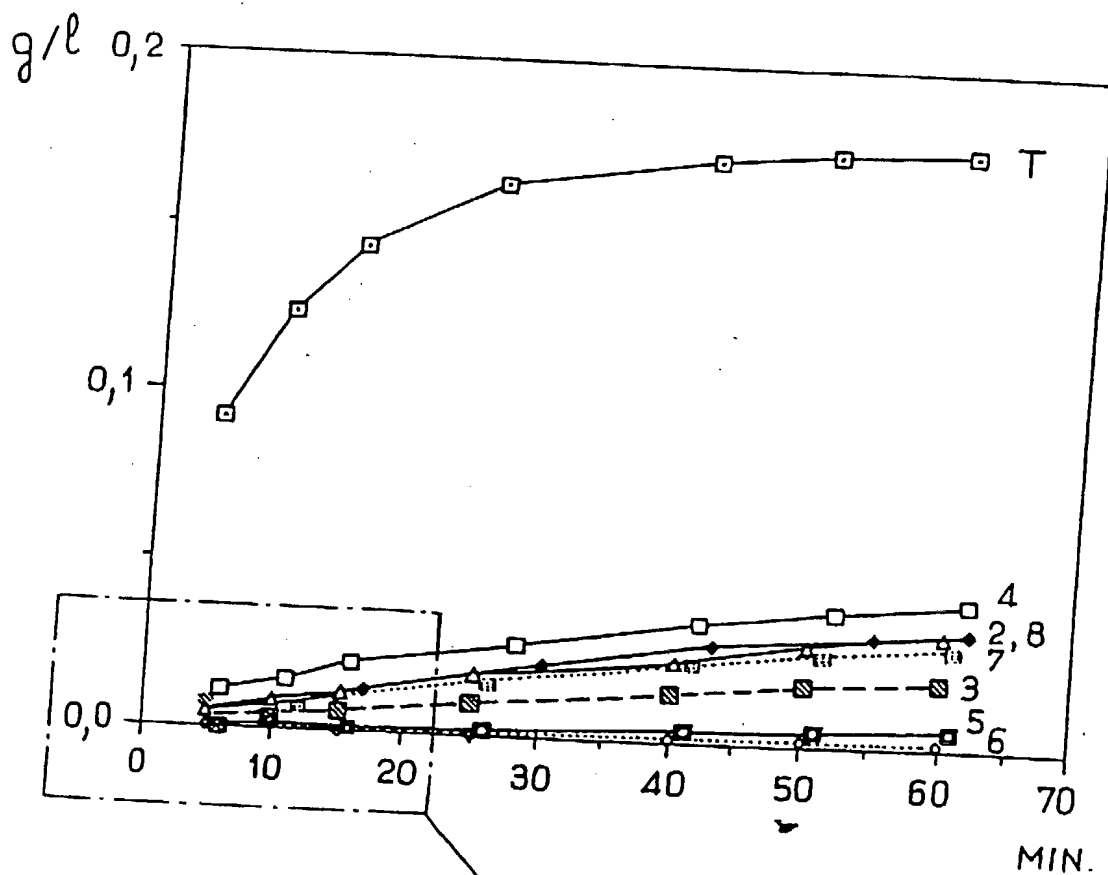
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de microcapsules comprenant une substance active enrobée d'une couche de polymère sensiblement polaire, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- 5                   - mettre en suspension une substance active dans une solution de polymère sensiblement polaire dans un solvant organique, ladite substance étant insoluble dans le solvant organique,
- ledit polymère sensiblement polaire étant insoluble dans le CO<sub>2</sub> liquide ou à l'état supercritique,
- 10                   ledit solvant organique étant soluble dans le CO<sub>2</sub> liquide ou supercritique,
- mettre en contact la suspension avec du CO<sub>2</sub> liquide ou supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée le polymère sensiblement polaire et assurer sa coacervation,
- 15                   - extraire substantiellement le solvant au moyen de CO<sub>2</sub> à l'état supercritique et évacuer le mélange CO<sub>2</sub>/solvant,
- récupérer les microcapsules.
2. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polymère est choisi dans le groupe constitué par
- 20                   les polysaccharides, les dérivés cellulosiques, les polymères dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique, les polymères biodégradables de type poly( $\alpha$ -hydroxyacide), les polymères dérivés des esters vinyliques, les polyester, les polyamides, les polyanhydrides, les polyorthoesters, les polycyanoacrylates, les polyphosphazènes.
- 25                   3. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 2, caractérisé en ce que les polymères présentent une masse molaire comprise entre 2.10<sup>3</sup> et 2.10<sup>5</sup> g/mole.
4. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est choisi dans le groupe constitué par les
- 30                   cétones, les alcools, les esters.
5. Procédé de préparation de microcapsules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la suspension est mise en contact avec du CO<sub>2</sub> liquide, puis en ce que l'on augmente la pression et/ou la
- 35                   température de façon à faire passer le CO<sub>2</sub> à l'état supercritique pour extraire le solvant.



6. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1 ou 5, caractérisé en ce que la température du CO<sub>2</sub> liquide est comprise entre 20 et 50°C et la pression entre 50 et 150.10<sup>5</sup> Pa.
7. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 5 1 ou 5, caractérisé en ce que la température du CO<sub>2</sub> supercritique est comprise entre 35 et 45°C et la pression entre 100 et 140.10<sup>5</sup> Pa.
8. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1 ou 5 ou 7, caractérisé en ce que le mélange CO<sub>2</sub> supercritique/solvant est évacué par la phase gazeuse.
9. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 10 1 ou 4, caractérisé en ce que le poids de solvant du polymère représente au moins 3 % du poids de fluide, supercritique ou liquide, utilisé pour provoquer la désolvatation du polymère, avantageusement 3,5 à 25 % du poids du fluide.
10. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 15 1, caractérisé en ce que la substance active présente une granulométrie comprise entre 10 nm et 1 mm, avantageusement 20 nm et 500 µm.
11. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 10, caractérisé en ce que la substance active est choisie dans le groupe constitué parmi les antalgiques, notamment le paracétamol, les anti-ulcéreux, 20 les anti-hypertenseurs, les neuroleptiques, les anti-dépresseurs, les oligonucléotides, les antipyrétiques, l'aspirine et ses dérivés, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les peptides, les vitamines.
12. Procédé de préparation de microcapsules selon l'une des 25 revendications précédentes, caractérisé en ce que le procédé est mis en oeuvre dans un réacteur fermé, notamment un autoclave.
13. Microcapsules comprenant une substance active enrobée dans une couche de polymère sensiblement polaire choisie dans le groupe constitué par les polysaccharides, les dérivés celluloses, les polymères dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique, les polycyanoacrylates, les 30 polymères biodégradables de type poly(α-hydroxyacide), les polymères dérivés des esters vinyliques, les polyesters, les polyamides, les polyanhydrides, les polyorthoesters et les polyphosphazènes, caractérisées en ce que la couche de polymère présente une faible énergie de surface et en ce que les microcapsules sont susceptibles d'être obtenues par le procédé 35 selon l'une des revendications 1 à 12.

14. Microcapsules selon la revendication 13, caractérisées en ce que le taux de substance active en poids par microcapsule est compris entre 25 et 95 %, avantageusement 60 à 90 %.
15. Microcapsules selon la revendication 13 ou 14, caractérisées en ce que le diamètre moyen est compris entre 10 nm et 1 mm.
16. Microcapsules selon l'une des revendications 13 à 15, caractérisées en ce que la couche de polymère polaire comprend moins de 500 ppm de solvant.
17. Application des microcapsules selon l'une des revendications 13 à 16, à la réalisation de produits cosmétiques, pharmaceutiques ou agro-alimentaires.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.  
PC1/FR 97/01674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 B01J13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 11000 A (SCHWARZ PHARMA AG) 9 July 1992 cited in the application see claims 1-8; examples 1-3	1, 2, 5, 8, 10, 12, 16
X	EP 0 542 314 A (TRUSTEES OF PRINCETON UNIVERSITY) 19 May 1993 cited in the application see claims 1-12	1, 3, 4
A	EP 0 706 821 A (CENTRE DE MICROENCAPSULATION) 17 April 1996 cited in the application see claims 1-20	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 1998

Date of mailing of the international search report

15/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fouquier, J-P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 97/01674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9211000 A	09-07-92	DE 4041563 A AT 116542 T CA 2098814 A DE 59104172 D EP 0563176 A ES 2067324 T IE 65915 B JP 6504531 T US 5424076 A	25-06-92 15-01-95 23-06-92 16-02-95 06-10-93 16-03-95 29-11-95 26-05-94 13-06-95
EP 542314 A	19-05-93	AU 668367 B AU 2831092 A CA 2083027 A JP 5293361 A	02-05-96 20-05-93 15-05-93 09-11-93
EP 706821 A	17-04-96	CA 2201864 A WO 9611055 A EP 0784506 A	18-04-96 18-04-96 23-07-97

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demr Internationale No  
PCT/FR 97/01674

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 801J13/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles, classement)  
CIB 6 801J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
-----------	--	-------------------------------

X	WO 92 11000 A (SCHWARZ PHARMA AG) 9 juillet 1992 cité dans la demande voir revendications 1-8; exemples 1-3	1, 2, 5, 8, 10, 12, 16
---	--	---------------------------

X	EP 0 542 314 A (TRUSTEES OF PRINCETON UNIVERSITY) 19 mai 1993 cité dans la demande voir revendications 1-12	1, 3, 4
---	--	---------

A	EP 0 706 821 A (CENTRE DE MICROENCAPSULATION) 17 avril 1996 cité dans la demande voir revendications 1-20	
---	--	--

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \* "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \* "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \* "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \* "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \* "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \* "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \* "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \* "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 janvier 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/01/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fouquier, J-P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à : nombres de familles de brevets

Demr Internationale No  
PCT/FR 97/01674

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9211000 A	09-07-92	DE 4041563 A	25-06-92
		AT 116542 T	15-01-95
		CA 2098814 A	23-06-92
		DE 59104172 D	16-02-95
		EP 0563176 A	06-10-93
		ES 2067324 T	16-03-95
		IE 65915 B	29-11-95
		JP 6504531 T	26-05-94
EP 542314 A	19-05-93	US 5424076 A	13-06-95
		AU 668367 B	02-05-96
		AU 2831092 A	20-05-93
		CA 2083027 A	15-05-93
		JP 5293361 A	09-11-93
EP 706821 A	17-04-96	CA 2201864 A	18-04-96
		WO 9611055 A	18-04-96
		EP 0784506 A	23-07-97

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**